



PCT

 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

 Internationales Büro

 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : A61K 9/16, 9/50, 9/00, 9/20, 9/48	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/44353 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. August 2000 (03.08.00)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/IB99/00180 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. Januar 1999 (29.01.99) (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LOSAN PHARMA GMBH [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse 13, D-79395 Neuenburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUBER, Gerald [DE/DE]; Hanselmannstrasse 9, D-74613 Öhringen (DE). GRUBER, Peter [DE/DE]; Kartäuserstrasse 118 e, D-79104 Freiburg (DE). (74) Anwalt: ZIMMERMANN, Hans; A. Braun Braun Héritier Eschmann AG, Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/IB99/00180 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. Januar 1999 (29.01.99) (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LOSAN PHARMA GMBH [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse 13, D-79395 Neuenburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUBER, Gerald [DE/DE]; Hanselmannstrasse 9, D-74613 Öhringen (DE). GRUBER, Peter [DE/DE]; Kartäuserstrasse 118 e, D-79104 Freiburg (DE). (74) Anwalt: ZIMMERMANN, Hans; A. Braun Braun Héritier Eschmann AG, Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/IB99/00180 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. Januar 1999 (29.01.99) (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LOSAN PHARMA GMBH [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse 13, D-79395 Neuenburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUBER, Gerald [DE/DE]; Hanselmannstrasse 9, D-74613 Öhringen (DE). GRUBER, Peter [DE/DE]; Kartäuserstrasse 118 e, D-79104 Freiburg (DE). (74) Anwalt: ZIMMERMANN, Hans; A. Braun Braun Héritier Eschmann AG, Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN				
(57) Abstract <p>The invention relates to a pharmaceutical composition for the slow release of an active agent in the gastrointestinal tract, comprising several particles which contain an active agent and which are coated with a material that is insoluble in gastrointestinal juice. The particles have a core consisting of a homogenous mixture comprising a pharmaceutical active agent and a polymer which is insoluble in gastrointestinal juice, with a maximum average inner pore diameter of 35 µm. The inventive composition enables an efficient release which is independent of pH, even with comparatively small quantities of polymer. It is characterised by good storage resistance and in particular, is also suitable for non-spherical particles.</p>				
(57) Zusammenfassung <p>Eine pharmazeutische Zusammensetzung zur langsamen Freisetzung von Wirkstoff im Magen-Darm-Trakt, umfassend mehrere wirkstoffhaltige und mit einem magen- und darmsaftunlöslichen Material überzogene Teilchen, wobei die Teilchen als Kern ein homogenes Gemisch, umfassend einen pharmazeutischen Wirkstoff und ein in Magen- und Darmsaft unlösliches Polymer, mit einem mittleren inneren Porendurchmesser von höchstens 35 µm aufweisen, ermöglicht eine effiziente und pH-unabhängige Retardierung bereits mit vergleichsweise kleinen Polymermengen. Sie zeichnet sich zudem durch eine hohe Lagerbeständigkeit aus und ist insbesondere auch für nicht-sphärische Teilchen geeignet.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Pharmazeutische Zusammensetzungen

Die Erfindung betrifft verbesserte Retardformulierungen zur Freisetzung von pharmazeutischen Wirkstoffen, wie beispielsweise 5-Aminosalicylsäure, im Magen-Darm-Trakt, vorzugsweise im Darmtrakt oder Colon, sowie ein Verfahren zur Herstellung solcher Formulierungen.

Oral verabreichbare Formulierungen von 5-Aminosalicylsäure zur Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind bereits aus WO-A-81/02671 bekannt. Die dort offenbarte Tablettenformulierung wurde erhalten durch Granulieren von 250 g 5-Aminosalicylsäure mit einer Lösung von 25 g Polyvinylpyrrolidon in Isopropanol, anschliessendes Überziehen des getrockneten Granulates mit 45 g Ethylcellulose, Mischen des überzogenen Granulates mit 3 g Natriumstearat, 27 g Talkum und 300 g eines Granulates aus mikrokristalliner Cellulose, Kartoffelstärke und Polyvinylpyrrolidon und Verpressen der Mischung zu Tabletten mit einem Tablettengewicht von 650 mg und einem Wirkstoffgehalt von 250 mg. Solche Tabletten sind unter dem Namen Pentasa® (Ferring, Dänemark) im Handel erhältlich. Nachteilig an dieser Formulierung ist jedoch der relativ hohe Anteil an Hilfsstoffen von über 60 Gew.-% und der niedrige Wirkstoffgehalt im Vergleich zu den heute üblichen Tages-Dosen von etwa 1,5-4,5 g. Ferner werden Granulatteilchen bei der Tablettierung leicht zerstört und verändern dadurch das Freigabeverhalten des Wirkstoffes.

Daneben sind eine Reihe von Vorschlägen bekannt geworden, mit denen versucht wurde, eine gezieltere oder kon-

trolliertere Freisetzung von Wirkstoffen im Darmtrakt oder andere Vorteile zu erreichen.

Beispielsweise offenbart WO-A-83/00435 oral verabreichbare Zusammensetzungen, die mit einem unterhalb pH 7 unlöslichen, aber im Colon löslichen anionischen Polymer überzogen sind, wobei Kapseln oder Tabletten beschrieben werden, die 5-Aminosalicylsäure, Prednisolon oder Indomethacin enthalten und mit einem Überzug, enthaltend Eudragit S100, versehen sind. Die offenbarten Arzneiformen sind überzogene Kapseln oder überzogene Tabletten, d.h. monolithische Arzneiformen. Die Freisetzung soll selektiv im Colon erfolgen, wofür bislang nur sehr teuer herzustellende Coatingmembranen mit einer Lackschichtdicke von 60-150 µm erforderlich sind.

Die Möglichkeit 5-Aminosalicylsäure-Formulierungen magensaftresistent zu umhüllen, wird ebenfalls in WO-A-92/16206 und DE-A-31 51 196 erwähnt. Letztere Offenbarung betrifft gut lösliche Arzneimitteldzubereitungen, die durch Vermischen von 5-Aminosalicylsäure mit basischen Hilfsstoffen und/oder Puffergemischen erhalten werden. Demgegenüber wird in WO-A-94/28911 eine Zusammensetzung, die ein pH-regulierendes, im wesentlichen unlösliches, alkalisches Material enthält und gewünschtenfalls einen enterischen Überzug aufweisen kann, vorgeschlagen und als Beispiel eine Tablettenformulierung angegeben, die aus einem mit Eudragit L12,5P überzogenen Granulat von Calciumcarbonat durch Mischen und Tablettieren zusammen mit einem mit Ethylcellulose überzogenen Granulat von 5-Aminosalicylsäure erhalten wurde.

Aus EP-A-0 671 168 ist eine orale Zusammensetzung zur kontrollierten Freisetzung im Darmtrakt bekannt, bei der eine Manteltablette mit einem wirkstoffhaltigen Kern hergestellt wird. Die Umhüllung enthält Polymerpulver, welches zu einer Magensaftresistenz führt. Die Herstellung von Manteltabletten ist jedoch teuer und benötigt spezielle Tablettenpressen. Eine ähnliche Methode zur Herstellung einer monolithischen, magensaftresistenten Arzneiform ist auch in EP-A-0 671 167 beschrieben, wobei aber für die Umhüllung ein pH-unabhängig wasserlösliches Polymer verwendet und dann die umhüllte Tablette noch mit einem enterischen Polymerfilm überzogen wird.

Ferner wurde auch bereits die Kombination von enterischen und unlöslichen Materialien in einer Überzugsschicht vorgeschlagen. Beispielsweise beschreibt EP-A-0 040 590 oral verabreichbare Zusammensetzungen, umfassend einen wirkstoffhaltigen Kern und einen Überzug, wobei letzterer ein nur über pH 5,5 lösliches anionisches Acrylpolymer und ein wasserunlösliches quaternäres, ammonium-substituiertes Acrylpolymer im Gewichtsverhältnis von 10-85:90-15 und ferner vorzugsweise einen Fettalkohol oder eine Fettsäure als Weichmacher enthält. WO-A-92/14452 offenbart zwar eine Kapselformulierung zur selektiven Wirkstofffreisetzung im Darm, in der sowohl das in der Kapsel vorhandene Granulat als auch die Kapsel selbst mit einem im Darmsaft löslichen Material überzogen sind; wie erwähnt wird, kann aber gewünschtenfalls der Überzug des Granulates ein enterisches Material im Gemisch mit einem neutralen, unlöslichen, aber durchlässigen Polymer enthalten. Die Herstellung dieser Arzneiform ist teuer, und sie führt zu einer „single unit dosage form“, deren Verweilzeit im Magen hohen zeitlichen Schwankungen unterliegen kann.

Demgegenüber wird in GB-A-2 134 785 eine langsam freisetzende Formulierung von Pinacidil offenbart, die zwei Arten von Pellets umfasst, wobei die erste Pelletart mit einem im Gastrointestinaltrakt unlöslichen, aber durchlässigen Material und die zweite Pelletart mit einem bei niedrigem pH schwer löslichen, aber bei pH-Werten über 5-7,5 löslichen Material umhüllt ist. Die Pellets werden durch Aufsprühen einer Wirkstoffsuspension auf „Non Pareils“ (Neutralpellets) hergestellt und wären für eine Verpressung zu einer Tablettenform nicht geeignet.

In WO-A-92/09270 wird ein Verfahren vorgeschlagen, welches die direkte Verwendung eines Extrudates in der Herstellung von Dosierungsformen ermöglichen soll und in welchem eine feuchte Masse von Wirkstoff und Hilfsstoffen extrudiert und das Extrudat mit einem wasserunlöslichen Material überzogen wird. Das Extrudat muss hierzu relativ viel Hilfsstoff enthalten und wäre zur Verpressung zu Tabletten ebenfalls mechanisch nicht ausreichend stabil.

WO-A-85/03437 beschreibt „Multiple Units“-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung, in denen wirkstoffhaltige Teilchen (Kristalle oder extrudierte Pellets) mit einem im wesentlichen wasserunlöslichen, aber wasserdiffundierbaren Überzug umhüllt sind, der aus einer oder zwei Schichten bestehen kann, wobei die innere bzw. einzige Schicht eine homogene Kombination eines wasserdispergierbaren filmbildenden Mittels und einer polymeren, vorzugsweise wasserlöslichen Substanz aufweist, die dem Überzug plastische Deformierbarkeit verleihen (und damit signifikante Änderungen in der Freisetzungsscharakteristik durch Verpressen zu Tabletten verhindern) soll, und die optionale äussere Schicht ein filmbildendes Mittel enthält, das eine Adhäsion

zwischen den Teilchen bei erhöhter Temperatur verhindern und die Rieselfähigkeit verbessern soll. Die überzogenen Teilchen sind jedoch bei geringem Hilfsstoffanteil zur Verpressung zu Tabletten mechanisch nicht ausreichend stabil.

5 Weiterhin sind auch bereits verschiedene pharmazeutische Formulierungen vorgeschlagen worden, die sowohl einen enterischen als auch einen unlöslichen Überzug aufweisen. Beispielsweise werden in EP-A-0 148 811 Formulierungen von Wirkstoffen wie Chinidinsulfat beschrieben, die eine verbesserte Freisetzung unabhängig von der Löslichkeit des
10 Wirkstoffes ermöglichen sollen und in denen ein Granulat aus Wirkstoff in Form einer schwachen Säure oder Base und Hilfsstoffen wie Lactose, Mannitol etc. mit einer Diffusionsmembran aus Ethylcellulose und/oder einem Copolymer
15 von Polyethylmethacrylat-methylmethacrylat-trimethylammoniummethacrylatchlorid und zusätzlich mit einer äusseren Schicht aus mindestens einem anionischen Polymer und/oder einer Fettsäure mit einem pKa von 4,5 bis 7 umhüllt ist. Die äussere Schicht soll gegen den Angriff durch Magensaft schützen, während die innere Membran eine langsame,
20 aber kontrollierte Freisetzung ergeben soll, wodurch innert 7-10 Stunden 80-90% des Wirkstoffes in einer konstanten, pH-unabhängigen Weise freigesetzt werden sollen. Eine Formulierung mit einem wirkstoffhaltigen Kern, einem inneren,
25 im Darmsaft schlecht löslichen Überzug aus Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Carboxymethylcellulose und einem äusseren enterischen Überzug wird auch in EP-A-0 239 361 für Aspirin vorgeschlagen.

Demgegenüber werden in EP-A-0 212 745 Wirkstoffpartikel
30 beschrieben, in denen der Kern, enthaltend ein Propionsäurederivat als Wirkstoff, mit einem inneren Überzug aus

enterischem Acrylpolymer oder -copolymer und einem äusseren Überzug aus im Magen- und Darmsaft unlöslichem Methacrylsäurepolymer oder -copolymer umhüllt ist. Auf diese Weise soll die Abnahme der Überzugsdicke durch die Abnahme der
5 Oberfläche der Partikel kompensiert und damit eine konstante Freisetzung erreicht werden.

Gemäss EP-A-0 453 001 soll ferner eine kontrollierte Freisetzung im Darm, insbesondere im Endteil des Ileums und Colons, dadurch erreicht werden, dass Teilchen eines ent-
10 zündungshemmenden Mittels mit mindestens zwei Membranen umhüllt werden, wovon eine bei $\text{pH} \geq 5,5$ löslich und die andere bei diesem pH unlöslich, aber durchlässig für Darmflüssigkeiten ist.

In WO-A-92/00732 wurde insofern ein anderer Weg gewählt, als zur Herstellung colon-selektiver Zusammensetzungen die Verwendung von Materialien wie Pektinen vorgeschlagen wurde, die selektiv durch im Colon normalerweise vorkommende Enzyme abbaubar sind. Die offenbarten Zusammensetzungen umfassen einen Matrix-Kern, in dem der Wirkstoff
20 dispergiert ist, und einen Überzug, wobei sowohl der Matrix-Kern als auch der Überzug enzymatisch abbaubar sein sollen.

In WO-A-97/23199 wurde andererseits versucht, durch Wahl bestimmter Hilfsstoffe in Kombination einer optimalen geometrischen Form von Granulatteilchen eine vorteilhafte Freisetzungseigenschaft für 5-Aminosalicylsäure zu erreichen und deren Bioverfügbarkeit sowohl im Dünndarm als auch im Dickdarm sicherzustellen. Die offenbarten Granulatteilchen weisen einen Kern, der 5-Aminosalicylsäure und ein
30 sogenanntes Sphäronisierungsmittel, vorzugsweise mikrokri-

stalline Cellulose, enthält, und einen Überzug aus einem semipermeablen Polymer, vorzugsweise Ethylcellulose, auf. Zudem sollen die Granulatteilchen im wesentlichen sphärisch sein und ein sogenanntes „Aspect ratio“, das als Verhältnis der längsten zur kürzesten Abmessung der Teilchen definiert wird, von 1,00-1,25 aufweisen. In der Teilchenmatrix selbst ist kein magen- und darmsaftunlöslicher Lack eingearbeitet, und die beschriebenen Teilchen sind außerdem mechanisch nicht sehr stabil.

Die Herstellung sphärischer Teilchen ist auch bereits in WO-A-92/06679 beschrieben worden, wobei dort aber ein Schmelzgranuliertverfahren vorgeschlagen wurde, in welchem eine Mischung, enthaltend Wirkstoff in kohäsiver Form und ein Bindemittel mit einem Schmelzpunkt zwischen 40°C und 100°C, unter Energiezufuhr mechanisch so verarbeitet wird, dass das Bindemittel schmilzt und die Mischung unter Bildung sphärischer Pellets granuliert.

Im Stand der Technik wurde somit vorwiegend versucht, durch Aufbringen eines magensaftresistenten Überzuges eine Freisetzung im Magen zu vermeiden oder durch Herstellung sphärischer Teilchen oder geeignete Kombination von Überzugsmaterialien die Retardierung zu verbessern. Letzteres erfordert jedoch zusätzliche Hilfsstoffe und/oder Verfahrensmassnahmen, während die Verwendung eines enterischen Überzugs nicht in jedem Fall eine selektive Wirkstofffreisetzung am gewünschten Ort im Magen-Darm-Trakt gewährleistet, da die pH-Werte im Magen-Darm-Trakt von Patient zu Patient zum Teil erheblich variieren können. Ausserdem kann die Verweilzeit (Residence time) von Tabletten im Magen und deren Durchgangszeit (Transit time) durch den Intestinal-

trakt und das Colon bekanntlich grossen Schwankungen unterliegen, was eine gezielte Freisetzung ebenfalls erschwert.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine pharmazeutische Zusammensetzung zur langsamen Wirkstoff-
5 freisetzung im Magen-Darm-Trakt bereitzustellen, die die genannten Nachteile weitgehend vermeidet und die sich kostengünstig und mit hoher Reproduzierbarkeit herstellen lässt. Gemäss einer weiteren Aufgabe der vorliegenden Erfindung soll eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Ver-
10 fügung gestellt werden, die eine langsame Wirkstofffreisetzung im Darmtrakt auch bei hohem Wirkstoffgehalt und nur geringem Hilfsstoffanteil gestattet.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur langsamen Freisetzung
15 von Wirkstoff im Magen-Darm-Trakt, umfassend mehrere überzogene wirkstoffhaltige Teilchen, die einen wirkstoffhaltigen Kern und einen Überzug, umfassend ein in Magen- und Darmsaft unlösliches Polymer, aufweisen, wobei der wirkstoffhaltige Kern der überzogenen Teilchen ein homogenes
20 Gemisch, umfassend einen pharmazeutischen Wirkstoff und ein in Magen- und Darmsaft unlösliches Polymer, ist und einen mittleren inneren Porendurchmesser von höchstens 35 µm besitzt.

Die überzogenen wirkstoffhaltigen Teilchen der erfindungsgemässen Zusammensetzung weisen als Kern ein verdichtetes Gemisch, enthaltend pharmazeutischen Wirkstoff und
25 magen- und darmsaftunlösliches Polymer, auf. Die Verdichtung äussert sich in einer Abnahme des mittleren inneren Porendurchmessers und des Porenvolumens bzw. der Porosität

und lässt sich daher am besten durch den mittleren inneren Porendurchmesser und/oder die Porosität charakterisieren.

Der innere Porendurchmesser und die Porosität der wirkstoffhaltigen Kerne der erfindungsgemässen Zusammensetzung können mit einem Quantachrome oder Micromeritics Quecksilberporosimeter in einem Druckbereich von 1000 bis 4000 bar bestimmt werden. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung angegebenen Werte beziehen sich jeweils auf Messungen mit einem Quantachrome Poremaster (Firma Quantachrome, Odelzhausen, Deutschland) bei 1000 bis 4000 bar. Den mittleren Durchmesser der Poren erhält man hierbei aus dem Gleichgewichtsdruck, bei dem Quecksilber in die Poren eindringt, wobei der Zusammenhang durch die Washburn-Gleichung beschrieben wird (vgl.: Dr. G. Huber, Dissertation 1993, Freie Universität Berlin, Fachbereich Pharmazie).

Durch die unten beschriebene erfindungsgemässe Kompaktierung des homogenen Gemisches, umfassend pharmazeutischen Wirkstoff und magen- und darmsaftunlöslichem Polymer, wird dessen Porosität und der mittlere Durchmesser der inneren Poren signifikant verringert. Während die mittleren inneren Porendurchmesser bei üblichen Matrixgranulaten in der Regel bis zu etwa 100 μm betragen, weisen die erfindungsgemäss kompaktierten wirkstoffhaltigen Kerne einen mittleren inneren Porendurchmesser von zweckmässigerweise höchstens etwa 35 μm und vorzugsweise höchstens etwa 20 μm auf. Die Porosität wird bei der erfindungsgemässen Kompaktierung in der Regel um mindestens etwa 10% verringert. Die prozentuale Porosität ergibt sich aus der Rohdichte p_r (scheinbare Dichte, bestimmt mittels Quecksilberporosimetrie) und der wahren Dichte p_a (Feststoffdichte, bestimmt mittels Heliumpyknometrie) entsprechend der Beziehung: Po-

rosität $P = 100 \cdot (1 - p_e/p_a)$. Die entsprechenden Werte liegen bei üblichen Matrixgranulaten typischerweise bei etwa 30%, während sie für die erfindungsgemäss kompaktierten wirkstoffhaltigen Kerne höchstens etwa 27%, beispielsweise etwa 10 bis 25%, betragen. Zudem steigt die Feststoffdichte der wirkstoffhaltigen Kerne durch die erfindungsgemässe Kompaktierung in der Regel um mindestens etwa 10% an.

Die erfindungsgemässe Zusammensetzung eignet sich vor allem zur gezielten Wirkstofffreisetzung im Darmtrakt und insbesondere im Colon. In einigen Fällen ist es jedoch erwünscht, dass die Wirkstofffreigabe bereits im Magen einsetzt, was mit der erfindungsgemässen Zusammensetzung ebenfalls erreicht werden kann. Beispielsweise ist es in Einzelfällen bei der Behandlung von hochsitzendem Morbus Crohn mit 5-Aminosalicylsäure erwünscht, dass im tieferen Teil des Magens Wirkstoff freigesetzt wird, um im kurzen Duodenaltrakt eine optimale Wirkung zu erzielen.

Die erfindungsgemässe Zusammensetzung hat den Vorteil, dass die Wirkstofffreisetzung weitestgehend in pH-unabhängiger Weise erfolgt und damit Einflüsse biologischer Unterschiede zwischen einzelnen Patienten fast völlig vermieden werden können. Zudem können die überzogenen wirkstoffhaltigen Teilchen als solche oder vorzugsweise in Tabletten oder anderen Dosierungsformen verabreicht werden, die im Magen rasch zerfallen und die überzogenen wirkstoffhaltigen Teilchen freigeben. Da die überzogenen wirkstoffhaltigen Teilchen eine Teilchengrösse (d.h. maximale Abmessung) von vorzugsweise etwa 0,1-3,0 mm, insbesondere etwa 0,2-2,5 mm und besonders bevorzugt etwa 0,3-2,0 mm aufweisen, ist in jedem Fall gewährleistet, dass sie den Magen sehr schnell durch den Pylorus verlassen. Die bei retar-

dierten Tabletten naturbedingt vorkommenden grossen Schwankungen hinsichtlich der Verweilzeit im Magen und der Durchgangszeit durch den Intestinaltrakt und das Colon werden daher mit der erfindungsgemässen Zusammensetzung vermieden.

5 Die erfindungsgemässe „Multiple unit“-Arzneidosierungsform vermeidet somit schon aus diesem Grunde und ferner wegen ihrer besonderen Art der Retardierung, dass signifikante Wirkstoffmengen bereits im Magen freigesetzt werden könnten, weshalb auf eine magensaftresistente Umhüllung ver-

10 zichtet werden kann. Sie gestattet daher auch ohne enterischen Überzug eine gezielte und zudem pH-unabhängige Freigabesteuerung über bis zu 8 Stunden oder gewünschtenfalls auch über einen längeren Zeitraum.

In der erfindungsgemässen Zusammensetzung erfolgt die

15 Retardierung durch eine Kombination von mindestens drei Massnahmen, von denen jede zur Verzögerung der Wirkstofffreisetzung beträgt, nämlich durch Mischen des Wirkstoffes mit einem magen- und darmsaftunlöslichen Polymer (d.h. durch Bildung einer Teilchenmatrix), durch die geringe Po-

20 rengrosse, was eine entsprechende Verdichtung des Kernmaterials bedingt, und durch Umhüllung mit einem magen- und darmsaftunlöslichen Polymer. Diese Methode hat unter anderem den Vorteil, dass die Retardierung von der Form und Grösse der Teilchen weitgehend unabhängig ist und dass da-

25 her auch nicht-sphärische Teilchen oder Teilchen unterschiedlicher Grösse verwendet werden können. Zudem hat sich gezeigt, dass auf diese Weise eine sehr effiziente Retardierung schon mit geringen Mengen an unlöslichen Polymeren möglich ist und daher Retardformulierungen mit sehr hohem

30 Wirkstoffanteil von bis zu etwa 97 Gew.-% möglich sind. Ferner ist die erfindungsgemässe Art der Retardierung nicht von einer allfälligen äusseren Phase (z.B. Tablettierhilfs-

stoffen) abhängig, und die Retardierung der Teilchen wird im Gegensatz zu vorbekannten Formulierungen auch durch ein Verpressen zu Tabletten nicht signifikant beeinträchtigt, da die erfindungsgemäss verwendeten, hochverdichteten, lak-

5 kierten Matrixteilchen mechanisch sehr stabil sind. Die erfindungsgemässe Art der Retardierung hat überdies den Vorteil, dass perfekt teilbare Arzneiformen, beispielsweise teilbare Retardtabletten (z.B. mit Sollbruchrille), möglich sind, da die Retardierung durch die Teilung nicht beein-

10 flusst wird. Weiterhin wurde gefunden, die erfindungsgemässen Zusammensetzungen durch Alterung und Temperaturschwankungen weniger beeinflusst werden und daher auch nach längerer Lagerdauer keine signifikanten Änderungen in den Freisetzungseigenschaften zu beobachten sind.

15 Die vorliegende Erfindung gestattet daher die Herstellung verbesserter Retardformen, die zudem kostengünstig und mit hoher Reproduzierbarkeit erhalten werden können.

Die erfindungsgemässe Formulierung eignet sich zur Verabreichung grundsätzlich beliebiger pharmazeutischer

20 Wirkstoffe, die vorzugsweise im Darm und/oder Colon freigesetzt werden sollen, und insbesondere solcher, die mit Vorteil in retardierter Form verabreicht werden können, wie Antidiabetika, Analgetika, Antiphlogistika, Antirheumatika, Antihypotonika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Tranquili-

25 zer, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Glucocorticoide, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, Antiallergika, Antibiotika, Antiepileptika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antitussiva, Arteriosklerosemittel, Diuretika, Enzyme, Enzyminhibitoren, Gichtmittel, Hormone und

30 deren Hemmstoffe, Herzglykoside, Immuntherapeutika und Zytokine, Laxantien, Lipidsenker, Migränemittel, Mineral-

stoffpräparate, Otologika, Parkinsonmittel, Schilddrüsen-therapeutika, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Vitamine, Zytostatika und Metastasenhemmer, Phytopharmaka, Chemotherapeutika und Aminosäuren.

- 5 Beispiele geeigneter Wirkstoffe sind Acarbose, Beta-rezeptorenblocker, Nichtsteroidale Antirheumatika, Herzglykoside, Acetylsalicylsäure, Virustatika, Aclarubicin, Acyclovir, Cisplatin, Actinomycin, alpha- und beta-Sympatomimetika, Omeprazol, Allopurinol, Alprostadil, Prostaglandine, Amantadin, Ambroxol, Amlodipin, Methotrexat, 5-Aminosalicylsäure, Amitriptylin, Amoxicillin, Anastrozol, Atenolol, Azathioprin, Balsalazid, Beclomethason, Betahistin, Bezafibrat, Bicalutamid, Diazepam und Diazepamderivate, Budesonid, Bufexamac, Buprenorphin, Methadon, Calciumsalze, 10 Kaliumsalze, Magnesiumsalze, Candesartan, Carbamazepin, Captopril, Cefalosporine, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Ursodeoxycholsäure, Theophyllin und Theophyllinderivate, Trypsine, Cimetidin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clobutinol, Clonidin, Cotrimoxazol, Codein, Coffein, 20 Vitamin D und Derivate von Vitamin D, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Coumarin und Coumarinderivate, Cystein, Cytarabin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Cyproteron, Cytarabin, Dapiprazol, Desogestrel, Desonid, Dihydralazin, Diltiazem, Mutterkornalkaloide, Dimenhydrinat, Dimethylsulfoxid, Dime- 25 ticon, Dipyridamol, Domperidon und Domperidonderivate, Dopamin, Doxazosin, Doxorubicin, Doxylamin, Dapiprazol, Benzodiazepine, Diclofenac, Glykosidantibiotika, Desipramin, Econazol, ACE-Hemmer, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Epoetin und Epoetinderivate, Morphinane, Calciumantagonisten, 30 Irinotecan, Modafinil, Orlistat, Peptidantibiotika, Phenytoin, Riluzole, Risedronat, Sildenafil, Topiramid, Makrolidantibiotika, Estrogen und Estrogenderivate, Gestagen und

Gestagenderivate, Testosteron und Testosteronderivate, Androgen und Androgenderivate, Ethenzamid, Etofenamat, Etofibrat, Fenofibrat, Etofyllin, Etoposid, Famciclovir, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fentanyl, Fenticonazol, Gyrasehemmer, Fluconazol, Fludarabin, Flunarizin, Fluorouracil, 5 Fluoxetin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Flutamid, Fluvastatin, Follitropin, Formoterol, Fosfomicin, Furosemid, Fusidinsäure, Gallopamil, Ganciclovir, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo, Johanniskraut, Glibenclamid, Harnstoffderivate als orale Antidiabetika, Glucagon, Glucosamin und Glucosaminderivate, 10 Glutathion, Glycerol und Glycerolderivate, Hypothalamushormone, Goserelin, Gyrasehemmer, Guanethidin, Halofanttrin, Haloperidol, Heparin und Heparinderivate, Hyaluronsäure, Hydralazin, Hydrochlorothiazid und Hydrochlorothiazidderivate, Salicylate, Hydroxyzin, Idarubicin, Ifosfamid, 15 Imipramin, Indometacin, Indoramin, Insulin, Interferone, Jod und Jodderivate, Isoconazol, Isoprenalin, Glucitol und Glucitolderivate, Itraconazol, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketotifen, Lacidipin, Lansoprazol, Levodopa, Levomethadon, 20 Schilddrüsenhormone, Liponsäure und Liponsäurederivate, Lisinopril, Lisurid, Lofepramin, Lomustin, Loperamid, Lorazepam, Maprotilin, Mebendazol, Mebeverin, Meclozin, Mefenaminsäure, Mefloquin, Meloxicam, Mepindolol, Meprobumat, Meropenem, Mesalazin, Mesuximid, Metamizol, Metformin, Methotrexat, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metixen, 25 Metoclopramid, Metoprolol, Metronidazol, Mianserin, Miconazol, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Mitomycin, Mizolastin, Moexipril, Morphin und Morphinderivate, Nachtkerze, Nalbuphin, Naloxon, Tilidin, Naproxen, Narcotin, Natamycin, 30 Neostigmin, Nicergolin, Nicethamid, Nifedipin, Nifluminsäure, Nimodipin, Nimorazol, Nimustin, Nisoldipin, Adrenalin und Adrenalinenderivate, Norfloxacin, Novaminsulfon, Noscapin, Nystatin, Ofloxacin, Olanzapin, Olsalazin, Omeprazol,

Omoconazol, Ondansetron, Oxaceprol, Oxacillin, Oxiconazol, Oxymetazolin, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Penciclovir, orale Penicilline, Pentazocin, Pentifyllin, Pento-
xifyllin, Perphenazin, Pethidin, Pflanzenextrakte, Phenazon,
5 Pheniramin, Barbitursäurederivate, Phenylbutazon, Phenytoin, Pimozid, Pindolol, Piperazin, Piracetam, Pirenzepin, Piribedil, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Procain, Promazin, Propiverin, Propranolol, Propyphenazon, Prostaglandine, Protionamid, Proxiphyllin, Queti-
10 pin, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Ranitidin, Reproterol, Reserpin, Ribavirin, Rifampicin, Risperidon, Ritonavir, Ropinirol, Roxatidin, Roxithromycin, Ruscogenin, Rutosid und Rutosidderivate, Sabadilla, Salbutamol, Salmeterol, Scopolamin, Selegilin, Sertaconazol, Sertindol, Sertralion,
15 Silikate, Simvastatin, Sitosterin, Sotalol, Spagluminsäure, Sparfloxacin, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril, Spiro-
nolacton, Stavudin, Streptomycin, Sucralfat, Sufentanil, Sulbactam, Sulfonamide, Sulfasalazin, Sulpirid, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan, Suxamethoniumchlorid, Tacrin,
20 Tacrolimus, Taliolol, Tamoxifen, Taurolidin, Tazaroten, Temazepam, Teniposid, Tenoxicam, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Terfenadin, Terlipressin, Tertatolol, Tetracycline, Tetryzolin, Theobromin, Theophyllin, Butizin, Thiamazol, Phenothiazine, Thiotepa, Tiagabin, Tiaprid, Propion-
25 säurederivate, Ticlopidin, Timolol, Tinidazol, Tioconazol, Tioguanin, Tioxolon, Tiopramid, Tizanidin, Tolazolin, Tolbutamid, Tolcapon, Tolnaftat, Tolperison, Topotecan, Torasemid, Antiöstrogene, Tramadol, Tramazolin, Trandolapril, Tranylcypromin, Trapidil, Trazodon, Triamcinolon und Tri-
30 amcinolonderivate, Triamteren, Trifluoperidol, Trifluridin, Trimethoprim, Trimipramin, Tripelennamin, Triprolidin, Trifosfamid, Tromantadin, Trometamol, Tropalpin, Troxerutin, Tulobuterol, Tyramin, Tyrothricin, Urapidil, Ursodeoxychol-

säure, Chenodeoxycholsäure, Valaciclovir, Valproinsäure, Vancomycin, Vecuroniumchlorid, Venlafaxin, Verapamil, Vidarabin, Vigabatrin, Viloxazin, Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinpocetin, Viquidil, Warfarin, 5 Xantinolnicotinat, Xipamid, Zafirlukast, Zalcitabin, Zidovudin, Zolmitriptan, Zolpidem, Zoplicon, Zotepin und dergleichen.

Beispiele besonders bevorzugter Wirkstoffe sind Analgetika, wie Tramadol oder Morphin, Mittel zur Behandlung 10 von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, wie 5-Aminosalicylsäure, Corticosteroide, wie Budesonid, Protonenpumpen-Inhibitoren, wie Omeprazol, Virusstatika, wie Acyclovir, Lipidsenker, wie Simvastatin oder Pravastatin, H₂-Blocker, wie Ranitidin oder Famotidin, Antibiotika, wie Amoxicillin und/ 15 oder Clavulansäure, und ACE-Hemmer, wie Enalapril oder Amlodipin.

Die Wirkstoffe können gewünschtenfalls auch in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Derivate verwendet werden, und im Falle chiraler Wirkstoffe können so- 20 wohl optisch aktive Isomere als auch Racemate oder Diastereoisomerengemische eingesetzt werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Das im Gemisch mit dem Wirkstoff, d.h. im Kern der 25 überzogenen Teilchen vorhandene Polymer kann grundsätzlich ein beliebiges, in Magen- und Darmsaft im wesentlichen unlösliches Polymer sein, das sich zur Matrixretardierung eignet. Vorzugsweise kann ein Polymer verwendet werden, das im Magen- und/oder Darmsaft quellbar und/oder erodierbar 30 ist. Geeignete Materialien, beispielsweise Celluloseether

wie Ethylcellulose, Celluloseester wie Celluloseacetat, und insbesondere Polymere und Copolymere von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern, sind dem Fachmann bekannt. Bevorzugt sind in der Regel Polymere mit vergleichsweise geringer

5 Permeabilität. Besonders bevorzugt sind Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern, in denen die Esterreste vorzugsweise Methyl- und Ethylgruppen sein können; vorzugsweise können sie einen geringen Gehalt an quartären Ammoniumgruppen von bis zu etwa 1:20 im molaren Verhältnis zu

10 den übrigen neutralen (Meth)acrylsäureestern aufweisen. Beispiele besonders geeigneter Polymere sind Eudragit® NE und insbesondere Eudragit® RS (Rohm & Haas, Japan). Gewünschtenfalls kann auch ein Gemisch zweier oder mehrere solcher Polymere verwendet werden. Gewünschtenfalls kann

15 das Gemisch aus Wirkstoff und magen- und darmsaftunlöslichem Polymer auch Polymere, die in verdünnten Säuren und/oder bei neutralem pH löslich sind, oder andere Hilfsstoffe enthalten, um die Freisetzungseigenschaften zu modifizieren. Als Zusätze eignen sich beispielsweise Eudragit® E,

20 Eudragit® L, Eudragit® S (Rohm & Haas, Japan) sowie Schellack, Polyethylenglykole, Weichmacher und wasserlösliche Polymere, wie Chitosane. Im allgemeinen ist es bevorzugt, höchstens bis zu etwa 35 Gew.-%, bezogen auf den wirkstoffhaltigen Kern, an solchen Zusätzen zu verwenden, wobei der

25 Anteil solcher Zusätze - falls vorhanden - beispielsweise etwa 1-20 Gew.-% betragen kann. Dementsprechend kann der wirkstoffhaltige Kern Wirkstoff und magen- und darmsaftunlösliches Polymer in einer Gesamtmenge von vorzugsweise mindestens etwa 65 Gew.-%, beispielsweise etwa 80-99 Gew.-%,

30 %, enthalten oder insbesondere auch ausschliesslich aus Wirkstoff und magen- und darmsaftunlöslichem Polymer bestehen.

Die Menge an magen- und darmsaftunlöslichem Polymer im Kern der überzogenen Teilchen, kann je nach gewünschter Retardierung und je nach verwendetem Polymer und Wirkstoff variieren. Die optimale Menge kann vom Fachmann fallweise leicht anhand einiger Versuche ermittelt werden. Im allgemeinen genügt jedoch bereits eine Polymermenge von etwa 2-30 Gew.-%, vorzugsweise etwa 4-15 Gew.-%, bezogen auf den Wirkstoff, bzw. etwa 2-18 Gew.-%, vorzugsweise etwa 4-14 Gew.-%, bezogen auf die überzogenen Teilchen, wobei aber auch höhere Mengen durchaus möglich sind.

Das im Überzug der umhüllten Teilchen vorhandene Polymer kann grundsätzlich ebenfalls ein beliebiges, in Magen- und Darmsaft im wesentlichen unlösliches Polymer sein, das sich als Überzugsmaterial zur Retardierung eignet. Vorzugsweise kann ein Polymer verwendet werden, das im Magen- und/oder Darmsaft quellbar und/oder erodierbar ist. Geeignete Materialien, beispielsweise Celluloseether wie Ethylcellulose, Celluloseester wie Celluloseacetat, und insbesondere Polymere und Copolymere von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern, sind dem Fachmann bekannt. Bevorzugt sind in der Regel Polymere mit vergleichsweise geringer Permeabilität. Besonders bevorzugt sind Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern, in denen die Esterreste vorzugsweise Methyl- und Ethylgruppen sein können; gewünschtenfalls können sie einen geringen Gehalt an quartären Ammoniumgruppen von bis zu etwa 1:20 im molaren Verhältnis zu den übrigen neutralen (Meth)acrylsäureestern aufweisen, wobei aber meist solche Polymere bevorzugt sind, die keine Ammoniumgruppen enthalten. Beispiele besonders geeigneter Polymere sind Eudragit® RS und insbesondere Eudragit® NE (Rohm & Haas, Japan). Gewünschtenfalls können auch zwei oder mehrere solche Polymere im gleichen oder in separaten

Überzügen verwendet werden. Gewünschtenfalls kann der Überzug neben magen- und darmsaftunlöslichem Polymer auch magensaftlösliche und/oder darmsaftlösliche Materialien beispielsweise Schellack, Polyethylenglykole, Chitosane oder
5 vorzugsweise enterische Polymere, wie Eudragit® L oder Eudragit® S (Rohm & Haas, Japan), enthalten, um die Freisetzungseigenschaften zu modifizieren. Im allgemeinen ist es jedoch bevorzugt, höchstens bis zu etwa 35 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge an Überzugsmaterialien, an solchen Ma-
10 terialien zu verwenden, wobei der Anteil solcher Materialien - falls vorhanden - beispielsweise etwa 1-20 Gew.-% betragen kann. Dementsprechend kann der Überzug einen Anteil an magen- und darmsaftunlöslichem Polymer von vorzugsweise mindestens etwa 65 Gew.-%, beispielsweise etwa 80-99
15 Gew.-%, enthalten oder insbesondere auch ausschliesslich aus einem oder mehreren magen- und darmsaftunlöslichen Polymeren bestehen.

Die Menge an magen- und darmsaftunlöslichem Polymer im Überzug der umhüllten Teilchen, kann ebenfalls je nach
20 gewünschter Retardierung und je nach verwendetem Polymer und Wirkstoff variieren. Die optimale Menge kann vom Fachmann fallweise leicht anhand einiger Versuche ermittelt werden. Im allgemeinen genügt jedoch bereits eine Polymermenge von etwa 2-30 Gew.-%, vorzugsweise etwa 4-15 Gew.-%, bezogen auf den Wirkstoff, bzw. etwa 2-18 Gew.-%, vorzugsweise etwa 4-14 Gew.-%, bezogen auf die überzogenen Teilchen, wobei aber auch höhere Mengen durchaus möglich sind.
25

Gewünschtenfalls kann der Kern und/oder der Überzug der umhüllten Teilchen übliche Hilfsstoffe als Zusätze enthalten, beispielsweise einen Weichmacher wie Triethylcitrat
30 und/oder ein Gleitmittel wie Talkum und/oder Glycerinmono-

stearat. Vorzugsweise kann in diesen Fällen der Kern der umhüllten Teilchen einen Weichmacher, wie Triethylcitrat, in einer Menge von beispielsweise etwa 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf die umhüllten Teilchen, und/oder der Überzug
5 ein Gleitmittel, wie Talkum, in einer Menge von beispielsweise etwa 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die umhüllten Teilchen, enthalten.

Weitere bevorzugte Aspekte der erfindungsgemässen Zusammensetzung ergeben sich aus der folgenden Beschreibung
10 ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der neuen Zusammensetzung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man den pharmazeutischen Wirkstoff mit einem in Magen- und Darmsaft unlöslichen Polymer so
15 vermischt und zu einer Masse kompaktiert, dass die kompaktierte Masse einen mittleren inneren Porendurchmesser von höchstens 35 μm , vorzugsweise höchstens 20 μm , besitzt, dass man die kompaktierte Masse zu Teilchen zerkleinert und die Teilchen mit einem in Magen- und Darmsaft unlöslichen
20 Polymer überzieht, und dass man, gewünschtenfalls, die überzogenen Teilchen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Die einzelnen Verfahrensschritte können nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden. Vorzugsweise kann
25 jedoch das Vermischen von Wirkstoff und magen- und darmsaftunlöslichem Polymer durch Granulation erfolgen, indem man den Wirkstoff, der z.B. in Form eines Pulvers vorliegen kann, mit einer Dispersion oder Lösung des Polymers (z.B. einer 30%igen wässrigen Dispersion von Eudragit® RS) be-
30 feuchtet und das Gemisch in an sich bekannter Weise granu-

liert und trocknet. Als Polymerdispersionen oder -lösungen eignen sich Dispersionen und Lösungen in Wasser und/oder organischen Lösungsmitteln. Allfällige weitere Zusätze oder Hilfsstoffe können je nach Art der Materialien entweder zusammen mit dem Wirkstoff befeuchtet oder als Lösung oder Dispersion zugegeben werden. Vorzugsweise kann die Granulierung unter hohem Energieeintrag, beispielsweise durch Rühren mit hoher Geschwindigkeit, erfolgen, um die Schüttdichte zu erhöhen, d.h. das Wirkstoff/Polymer-Gemisch zu verdichten. Hierzu eignen sich beispielsweise die bekannten Vakuumgranulatoren der Firmen Colette (Grossbritannien), Zanchetta (Italien) und Bohle (Deutschland). Vorzugsweise ist dabei der Energieeintrag so hoch, dass sich das Granulat während der z.B. etwa 10- bis 20-minütigen Befeuchtung um mindestens etwa 1°C, beispielsweise etwa 1-5°C, erwärmt. Die anschliessende Trocknung kann in an sich bekannter Weise, z.B. unter Vakuum oder mittels Konvektionstrocknung, erfolgen.

Die anschliessende Verdichtung des Gemisches (z.B. eines Granulates) aus Wirkstoff, magen- und darmsaftunlöslichem Polymer und allfälligen weiteren Zusätzen kann ebenfalls in an sich bekannter Weise, vorzugsweise mittels eines Walzenkompaktors wie beispielsweise einem Pharmapaktor L200/50P der Firma Bepex Hosokawa (Japan) oder einer Walzenpresse vom Typ 250/100/3 der Firma Gerteis (Schweiz), erfolgen. Die Spaltbreite der Walzen kann beispielsweise zwischen etwa 0,2 und 3,5 mm liegen. Vorzugsweise kann der anliegende Pressdruck bei der Kompaktierung mindestens etwa 5 kN, beispielsweise etwa 5-30 kN, pro cm Presslänge betragen. Ferner ist es im allgemeinen bevorzugt, bei der Kompaktierung einen höheren Pressdruck anzuwenden, als bei einer allfälligen späteren Tablettierung. Mit diesen Massnah-

men können Poren mit einem inneren Porendurchmesser von mehr als 35 µm praktisch völlig eliminiert und das Wirkstoff/Polymer-Gemisch so stark verdichtet werden, dass dessen Dichte um mindestens 10%, häufig um 50% und mehr, über
5 der Schüttdichte der Ausgangssubstanz liegt.

Das erhaltene Kompaktat, d.h. das verdichtete Wirkstoff/Polymer-Gemisch, kann anschliessend in an sich bekannter Weise auf die gewünschte Teilchengrösse, die vorzugsweise im Bereich von etwa 0,1 bis 3,0 mm liegen kann,
10 zerkleinert werden. Gemäss einer bevorzugten Variante kann dies dadurch erfolgen, dass das Kompaktat über einen geeigneten Sieb, beispielsweise ein Rotationssieb, gebrochen und die Kompaktatteilchen auf die gewünschte Teilchengrösse eingestellt werden. Hierbei entstehen meist unregelmässig
15 geformte, nicht-sphärische Teilchen. Wie bereits oben erwähnt, haben jedoch Form und Grösse der Teilchen der erfindungsgemässen Zusammensetzungen praktisch keinen Einfluss auf deren Freisetungsverhalten, so dass keine separaten Massnahmen zur Bildung annähernd sphärischer Teilchen erforderlich
20 sind. Die üblicherweise verwendete Kennzahl zur Umschreibung des Formfaktors von Partikeln ist die Sphärizität nach Wadell, welche das Verhältnis der Oberfläche der volumengleichen Kugel zu der tatsächlich ermittelten Oberfläche darstellt. Während ideal sphärische Partikel eine
25 Sphärizität von 1 besitzen, können - im Gegensatz zu den vorbekannten Formulierungen - erfindungsgemäss ohne weiteres auch Teilchen mit einer Sphärizität von beispielsweise weniger als 0,9 oder auch weniger als 0,8 verwendet werden. Selbstverständlich ist eine höhere Sphärizität nicht nach-
30 teilig. Dennoch kann gesagt werden, dass eine hohe Sphärizität erfindungsgemäss nicht erforderlich ist und dass die erfindungsgemäss verwendeten überzogenen Teilchen meist

mehrheitlich (d.h. zu über 50% der Teilchen) eine Sphärizität von weniger als 0,9 oder sogar von weniger als 0,8 aufweisen können.

Die Umhüllung der kompaktierten Teilchen mit einem in Magen- und Darmsaft unlöslichen Polymer kann ebenfalls in an sich bekannter Weise erfolgen, beispielsweise durch Trommel-Coating oder vorzugsweise durch Wirbelschicht-Coating. Vorzugsweise kann hierbei eine wässrige Dispersion des Polymers, beispielsweise eine 40%ige wässrige Dispersion von Eudragit® NE, verwendet werden. Gewünschtenfalls können dem Überzugsmaterial weitere Substanzen zugesetzt werden, beispielsweise Chitosan, ein enterisches Polymer, ein Gleitmittel wie Talkum oder ein Antischaummittel. Die Trocknung der überzogenen Teilchen kann bei üblichen Temperaturen und gegebenenfalls im Vakuum erfolgen.

Die erhaltenen überzogenen Teilchen können gewünschtenfalls in an sich bekannter Weise und unter Verwendung üblicher Tablettierhilfsstoffe, wie Bindemittel, Sprengmittel, Gleitmittel und dergleichen, zu Tabletten verarbeitet werden. Diese zeichnen sich u.a. dadurch aus, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit im wesentlichen unabhängig von dem bei der Tablettierung angewendeten Pressdruck und von der Härte der Tablette ist und dass sie ohne signifikante Veränderung des Freisetungsverhaltens teilbar sind. Vorzugsweise kann bei der Tablettierung eine elastische, druckabsorbierende und im Magen rasch zerfallende äussere Tablettenphase verwendet werden. Retardtabletten, die im Magen rasch, z.B. innert weniger als 30 Sekunden, zerfallen, sind insbesondere dann erwünscht, wenn die Verweilzeit im Magen möglichst kurz sein soll. Als besonders geeignete Tablettierhilfsstoffe hat sich eine Kombination von mikro-

kristalliner Cellulose, wasserlöslichem Polyvinylpyrrolidon und quervernetztem wasserunlöslichem Polyvinylpyrrolidon erwiesen. Vorzugsweise kann hierbei die mikrokristalline Cellulose und das wasserlösliche Polyvinylpyrrolidon zuerst zu einem Hilfsgranulat verarbeitet und dann zusammen mit den überzogenen Teilchen und dem quervernetzten Polyvinylpyrrolidon zu Tabletten verpresst werden. Die Herstellung des Hilfsgranulates kann beispielsweise in einem Wirbelschichtgranulator WSG der Firma Glatt (Schweiz) oder einem Wirbelschichtgranulator HKC der Firma BWI (Deutschland) durchgeführt werden. Der Anteil an Tablettierhilfsstoffen, bezogen auf die Gesamtformulierung, kann beispielsweise etwa 3 bis 90 Gew.-% oder mehr, insbesondere etwa 20 bis 60 Gew.-%, betragen. Gewünschtenfalls kann der Anteil an Tablettierhilfsstoffen sehr niedrig gehalten werden, was insbesondere bei hoch dosierten Wirkstoffen von Vorteil ist, während bei niedrig dosierten Wirkstoffen in der Regel höhere Anteile an Hilfsstoffen von bis zu etwa 90 Gew.-% oder mehr verwendet werden, um eine übliche Tablettengrösse zu erhalten. Gewünschtenfalls können erfindungsgemäss Tabletten mit einem hohen Wirkstoffanteil von über 90 Gew.-% oder sogar über 95 Gew.-% und dennoch guter Retardierung erhalten werden. Gemäss einem weiteren bevorzugten Aspekt können die erfindungsgemäss erhältlichen überzogenen wirkstoffhaltigen Teilchen insbesondere auch mit weniger als 3 Gew.-% an Tablettierhilfsstoffen, bezogen auf die gesamte Tablettenformulierung, oder sogar völlig ohne Tablettierhilfsstoffe zu Tabletten verpresst werden. Eine dabei gelegentlich auftretende, geringfügige Verschlechterung der Retardierung kann ohne weiteres durch eine geringfügig höhere Menge an Überzug in den wirkstoffhaltigen Teilchen kompensiert werden.

Die überzogenen Teilchen können gewünschtenfalls auch als solche oral verabreicht oder in an sich bekannter Weise zu anderen Verabreichungsformen wie Dragées, Kapseln, Filmtabletten, Disperstabletten, Lingualdisperstabletten, Brausetabletten, Sachets, Trockensäfte, Suppositorien und dergleichen verarbeitet werden.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht. Als Antischaumemulsion wurde jeweils Simethicone Emulsion USP, enthaltend 28,5 Gew.-% Dimethicon (ein Siliconöl), 1,5 Gew.-% Kieselsäure, 3 Gew.-% Methylcellulose, 0,1 Gew.-% Sorbinsäure und 66,9 Gew.-% Wasser, verwendet (Angaben betreffend die Zusammensetzung der Gesamtformulierungen beziehen sich jeweils nur auf den Feststoffanteil). Eudragit® RS30D ist eine 30%ige wässrige Dispersion von Eudragit® RS, und Eudragit® NE40D ist eine 40%ige wässrige Dispersion von Eudragit® NE (Rohm & Hass, Japan). Eudragit® E 12,5 ist eine 12,5%ige Lösung von Eudragit® E in Isopropanol/Aceton (60:40), und Eudragit® S 12,5 ist eine 12,5%ige Lösung von Eudragit® S in Isopropanol (Rohm & Hass, Japan). Kollidon K90 (Hoechst, Deutschland) ist ein Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht von etwa 90'000. Kollidon CL (Hoechst, Deutschland) ist ein quervernetztes wasserunlösliches Polyvinylpyrrolidon.

25

Beispiel 1

Tablettenformulierung von 5-Aminosalicylsäure, enthaltend pro Tablette:

5-Aminosalicylsäure	500,00 mg
Eudragit RS	25,00 mg
Triethylcitrat	<u>5,00 mg</u>
Kompaktat-Teilchen insgesamt	530,00 mg

Eudragit NE	23,85 mg
Talkum	12,67 mg
Simethicone Emulsion USP	<u>0,48 mg</u>
überzogene Teilchen insgesamt	567,00 mg
mikrokristalline Cellulose	144,06 mg
Kollidon K90	8,94 mg
Kollidon CL	<u>40,00 mg</u>
Tablette insgesamt	760,00 mg

Zur Herstellung von 350'000 Tabletten werden 175 kg 5-Aminosalicylsäure in einem 400 l-Vakuumgranulator Roto P/F der Firma Zanchetta (Italien) innert 10-20 Minuten mit einer wässrigen Dispersion aus 29,167 kg Eudragit RS30D
5 (enthaltend 8,750 kg Eudragit RS), 1,750 kg Triethylcitrat und 7,65 kg Wasser befeuchtet und unter hohem Energieeintrag (durch Rühren mit hoher Geschwindigkeit, wobei sich das Gemisch um 4°C erwärmt) verdichtet. Das erhaltene Granulat wird anschliessend mittels Konvektionstrocknung bei
10 50-90°C getrocknet, bis der Restwassergehalt kleiner als 1 Gew.-% ist. Danach wird das getrocknete Granulat mittels einer Walzenpresse Typ 250/100/3 der Firma Gerteis (Schweiz) bei einem anliegenden Pressdruck von 15-20 kN pro cm Presslänge und einer Spaltbreite der Walzen von 2,0 ±
15 0,5 mm weiter verdichtet. Die bei der Kompaktierung erhaltene Schülpe wird über ein Rotationssieb gebrochen und das entstandene Kompaktat auf eine Teilchengrösse von 0,6-1,25 mm eingestellt.

Dieses fraktionierte Kompaktat wird anschliessend mit
20 einer wässrigen Suspension aus 20,869 kg Eudragit NE40D (enthaltend 8,348 kg Eudragit NE), 4,435 kg Talkum, 509,0 g einer 33%igen Antischaumemulsion (Simethicone Emulsion USP) und 20,867 kg Wasser lackiert. Um die elektrostatische Auf-

ladung bei diesem Vorgang möglichst gering zu halten, wird periodisch weiteres Talkum (insgesamt 2,765 kg) auf das Kompaktat gegeben.

In einem Wirbelschichtgranulator vom Typ HKC der Firma BWI (Deutschland) werden 50,421 kg mikrokristalline Cellulose mit einer Lösung aus 3,129 kg Kollidon K90 in 35,000 kg Wasser granuliert. Anschliessend wird das lackierte und fraktionierte Kompaktat (198,450 kg) mit dem erhaltenen Granulat (53,550 kg) und 14,000 kg Kollidon CL vermischt und unter einem Druck von 25-45 kN zu runden Tabletten mit einem Durchmesser von 13,5 mm, einer Höhe von 4,5 mm und einer Masse von 760 mg verpresst. Die erhaltenen Tabletten haben eine Härte von mehr als 0,8 N pro mm² Bruchfläche.

Beispiel 2

Zur Untersuchung des Freisetungsverhaltens von in analoger Weise zu Beispiel 1 hergestellten Tabletten von 5-Aminosalicylsäure wurden die nachfolgend beschriebenen Versuche durchgeführt. Die Wirkstofffreisetzung wurde jeweils mit einem Sotax AT7 (Paddle-Methode) der Firma Sotax (Schweiz) gemäss Europäischer Pharmakopöe und US-Pharmakopöe gemessen.

a) In zwei Chargen erhaltene Tabletten mit einer maximalen Teilchengrösse der überzogenen Wirkstoffteilchen von 1000 µm (Charge I) bzw. 700 µm (Charge II) wurden bei pH 1,2 (0,1 N Salzsäure) auf ihre Freisetzungsgeschwindigkeit untersucht. Die in Tabelle 1 zusammengestellten Ergebnisse zeigen, dass die Teilchengrösse praktisch keinen Einfluss auf Freigabewerte der erfindungsgemässen Formulierung hat, während die Freisetzung aus herkömmlichen überzogenen

Granulaten in der Regel von der Oberfläche und der Teilchengrösse abhängig ist.

Tabelle 1

Zeit [min.]	Freigabe [%]	
	Charge I (1000 µm)	Charge II (700 µm)
30	24,9	25,3
60	38,8	38,9
90	49,7	49,7
120	58,8	58,3
150	66,5	65,7
180	72,9	72,0
210	78,2	77,4
240	82,5	81,7

b) Tabletten gemäss Charge I von Absatz a) wurden 24
5 h bei 50°C bzw. 65 h bei 60°C getempert und dann deren
Wirkstofffreigabe im Vergleich zu ungetemperten Tabletten
in ICH-Phosphatpuffer pH 6,8 untersucht. Wie die in Tabelle
2 zusammengestellten Ergebnisse zeigen, wird die Wirkstoff-
freigabe auch von der Art und den Bedingungen der Temperung
10 fast nicht beeinflusst.

Tabelle 2

Zeit [min.]	Freigabe [%]		
	ungetempert	24 h / 50°C	65 h / 60°C
30	19,2	18,7	19,0
60	34,5	33,4	34,0
90	47,2	45,6	46,4
120	57,6	55,7	56,7
150	66,2	64,2	65,2
180	73,0	71,1	72,1
210	78,6	76,9	77,8
240	82,8	81,2	82,1

- c) Tabletten gemäss Charge I von Absatz a) wurden halbiert und dann deren Wirkstofffreigabe im Vergleich zu ganzen Tabletten bei pH 1,2 (0,1 N Salzsäure) untersucht.
- 5 Die in Tabelle 3 zusammengestellten Ergebnisse zeigen, dass die Retardierung durch die Halbierung der Tabletten nicht beeinträchtigt wird.

Tabelle 3

Zeit [min.]	Freigabe [%]	
	ganze Tablette	halbe Tablette
30	24,9	24,0
60	38,8	38,2
90	49,7	49,0
120	58,8	58,1
150	66,5	65,7
180	72,9	71,8
210	78,2	77,4
240	82,5	81,4

d) In analoger Weise zu Beispiel 1 wurden 3 Chargen von 5-Aminosalicylsäure-Tabletten mit einer Tablettenhärte von 80 N, 120 N bzw. 170 N (gemäss Härtetestgerät der Firma Kraemer, Deutschland) hergestellt. Wie die in Tabelle 4 zusammen-
5 zusammengestellten Freigabewerte in ICH-Phosphatpuffer pH 6,8 zeigen, wird die Freisetzungsgeschwindigkeit auch durch die Tablettenhärte kaum beeinflusst.

Tabelle 4

Zeit [min.]	Freigabe [%]		
	80 N	120 N	170 N
30	17,5	18,7	19,4
60	32,5	33,4	34,0
90	46,2	45,6	47,4
120	55,6	55,7	57,7
150	65,2	64,2	65,2
180	71,0	71,1	72,1
210	75,5	76,9	76,8
240	81,8	81,2	82,0

e) In analoger Weise zu Beispiel 1 wurden 2 Chargen
10 von 5-Aminosalicylsäure-Tabletten hergestellt, wobei aber 25 Gew.-% bzw. 50 Gew.-% an äusseren Tablettierhilfsstoffen, bezogen auf die gesamte Tablettenformulierung, verwendet wurden. Die in Tabelle 5 zusammengestellten Freigabewerte bei pH 1,2 (0,1 N Salzsäure) zeigen, dass die Wirk-
15 stofffreisetzung auch durch die Menge an Tablettierhilfsstoffen kaum beeinflusst wird.

Tabelle 5

Zeit [min.]	Freigabe [%]	
	25% Tablettierhilfsstoffe	50% Tablettierhilfsstoffe
30	24,9	23,8
60	38,8	37,2
90	49,7	48,1
120	58,8	57,5
150	66,5	66,0
180	72,9	71,9
210	78,2	77,4
240	82,5	82,4

Beispiel 3

Tablettenformulierung von Tramadol-Hydrochlorid, enthaltend pro Tablette:

Tramadol-Hydrochlorid	100,00 mg
Eudragit RS	10,00 mg
Triethylcitrat	<u>2,00 mg</u>
Kompaktat-Teilchen insgesamt	112,00 mg
Eudragit NE	5,60 mg
Talkum	2,00 mg
Simethicone Emulsion USP	<u>0,66 mg</u>
überzogene Teilchen insgesamt	120,26 mg
mikrokristalline Cellulose	170,00 mg
Kollidon K90	14,74 mg
Kollidon CL	<u>15,00 mg</u>
Tablette insgesamt	320,00 mg

- 5 Zur Herstellung von 350'000 Tabletten werden 35,0 kg Tramadol-Hydrochlorid in analoger Weise zu Beispiel 1 mit einer wässrigen Dispersion aus 11,67 kg Eudragit RS30D (enthaltend 3,5 kg Eudragit RS), 700 g Triethylcitrat und ca. 2,0 kg Wasser befeuchtet, granuliert, bei 80°C getrock-

net, kompaktiert und fraktioniert (Pressdruck 15-35 kN/cm, Teilchengrösse 0,6-1,25 mm). Auf dieses Kompaktat wird in analoger Weise zu Beispiel 1 unter Verwendung von 4,9 kg Eudragit NE40D (enthaltend 1,96 kg Eudragit NE), 700 g Talkum, 700g einer 33%igen Simethicone Emulsion USP und 4,4 kg Wasser ein Lacküberzug aufgebracht. Anschliessend wird dieses überzogene Kompaktat in analoger Weise zu Beispiel 1 mit 5,250 kg Kollidon CL und einem Granulat aus 59,5 kg mikrokristalliner Cellulose und 5,166 kg Kollidon K90 gemischt und zu Tabletten mit einer Masse von 320 mg verpresst.

In analoger Weise können 420 mg-Tabletten mit einem höheren Gehalt von z.B. 200 mg an Tramadol-Hydrochlorid unter Verwendung einer entsprechend geringeren Menge an Granulat aus mikrokristalliner Cellulose und Kollidon K90 bei der Tablettierung erhalten werden.

Beispiel 4

Tablettenformulierung von Morphin-Hydrochlorid, enthaltend pro Tablette:

Morphin-Hydrochlorid	20,00 mg
Eudragit RS	5,00 mg
Eudragit E	0,50 mg
Triethylcitrat	<u>1,00 mg</u>
Kompaktat-Teilchen insgesamt	26,50 mg
Eudragit NE	5,00 mg
Talkum	1,00 mg
Simethicone Emulsion USP	0,33 mg
Eudragit S	<u>1,00 mg</u>
überzogene Teilchen insgesamt	33,83 mg
mikrokristalline Cellulose	51,50 mg
Kollidon K90	5,67 mg

- 33 -

Kollidon CL	<u>9,00 mg</u>
Tablette insgesamt	100,00 mg

Die Herstellung erfolgt in analoger Weise zu den Beispielen 1 und 2, wobei aber bei der Granulierung zum Gemisch aus Morphin-Hydrochlorid, Eudragit RS und Triethylcitrat noch Eudragit E 12,5 zugesetzt und nach der Lackierung mit Eudragit NE, Talkum und Simethicone Emulsion die überzogenen wirkstoffhaltigen Teilchen noch mit Eudragit S 12,5 besprüht werden.

Beispiel 5

Tablettenformulierung von 5-Aminosalicylsäure, enthaltend pro Tablette:

5-Aminosalicylsäure	750,00 mg
Eudragit RS	37,50 mg
Triethylcitrat	<u>7,50 mg</u>
Kompaktat-Teilchen insgesamt	795,00 mg
Eudragit NE	31,80 mg
Talkum	15,56 mg
Simethicone Emulsion USP	<u>0,64 mg</u>
überzogene Teilchen insgesamt	843,00 mg
Kollidon CL	<u>50,00 mg</u>
Tablette insgesamt	893,00 mg

Die Herstellung erfolgt in analoger Weise zu Beispiel 1. In analoger Weise können auch Tabletten ohne Tablettierhilfsstoffe, d.h. ohne Verwendung von Kollidon CL bei der Tablettierung, hergestellt werden.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur langsamen Freisetzung von Wirkstoff im Magen-Darm-Trakt, umfassend mehrere überzogene wirkstoffhaltige Teilchen, die einen wirkstoffhaltigen Kern und einen Überzug, umfassend ein in Magen- und Darmsaft unlösliches Polymer, aufweisen, wobei der wirkstoffhaltige Kern der überzogenen Teilchen ein homogenes Gemisch, umfassend einen pharmazeutischen Wirkstoff und ein in Magen- und Darmsaft unlösliches Polymer, ist und einen mittleren inneren Porendurchmesser von höchstens 35 µm besitzt.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das im Kern der überzogenen wirkstoffhaltigen Teilchen und/oder das im Überzug der überzogenen wirkstoffhaltigen Teilchen vorhandene Polymer ein im Magen- und/oder Darmsaft quellbares und/oder erodierbares Polymer ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das im Kern der überzogenen wirkstoffhaltigen Teilchen und/oder das im Überzug der überzogenen wirkstoffhaltigen Teilchen vorhandene Polymer ein Celluloseether, ein Celluloseester oder ein Polymer oder Copolymer aus Acryl- und/oder Methacrylsäureestern, vorzugsweise ein Copolymer aus Acryl- und Methacrylsäureestern, ist.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Kern der überzogenen wirkstoffhaltigen Teilchen 2-30 Gew.-% an magen- und darmsaftunlöslichem Polymer, bezogen auf die überzogenen Teilchen, und/oder der Überzug der überzogenen wirkstoffhaltigen

Teilchen 2-30 Gew.-% an magen- und darmsaftunlöslichem Polymer, bezogen auf die überzogenen Teilchen, enthält.

5 5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die überzogenen wirkstoffhaltigen Teilchen eine Teilchengrösse von 0,1 bis 3,0 mm, vorzugsweise 0,2 bis 2,5 mm, aufweisen.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die überzogenen Teilchen mehrheitlich eine Sphärizität nach Wadell von weniger als 0,9
10 aufweisen.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff ein Wirkstoff aus der Gruppe der Antidiabetika, Analgetika, Antiphlogistika, Antirheumatika, Antihypotonika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Tranquilizer, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Glucocorticoide, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, Antiallergika, Antibiotika, Antiepileptika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antitussiva, Arteriosklerosemittel, Diuretika, Enzyme, Enzyminhibitoren, Gichtmittel, Hormone und deren Hemmstoffe, Herzglykoside, Immuntherapeutika und Zytokine, Laxantien, Lipidsenker, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Otologika, Parkinsonmittel, Schilddrüsentherapeutika, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Vitamine, Zytostatika und
20 Metastasenhemmer, Phytopharmaka, Chemotherapeutika und Aminosäuren ist.
25

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff ein Wirkstoff aus der Gruppe der Analgetika, Mittel zur Be-

handlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, Corticosteroide, Protonenpumpen-Inhibitoren, Virusstatika, Lipidsenker, H2-Blocker, Antibiotika und ACE-Hemmer ist.

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff
5 Tramadol, Morphin, 5-Aminosalicylsäure, Budesonid, Omeprazol, Acyclovir, Simvastatin, Pravastatin, Ranitidin, Famotidin, Amoxicillin, Clavulansäure, Enalapril, Amlodipin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon
10 ist.

10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Filmtabletten, Disperstabletten, Lingualdisperstabletten, Brausetabletten, Sachets, Trockensäfte oder Suppositorien.

15 11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, in Form von Tabletten, enthaltend mikrokristalline Cellulose, wasserlösliches Polyvinylpyrrolidon und quervernetztes wasserunlösliches Polyvinylpyrrolidon als Tablettierhilfsstoffe.

20 12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 in Form einer teilbaren Retardtablette.

13. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man den pharmazeutischen Wirkstoff mit
25 einem in Magen- und Darmsaft unlöslichen Polymer so vermischt und zu einer Masse kompaktiert, dass die kompaktierte Masse einen mittleren inneren Porendurchmesser von höchstens 35 µm besitzt, dass man die kompaktierte Masse zu

Teilchen zerkleinert und die Teilchen mit einem in Magen- und Darmsaft unlöslichen Polymer überzieht, und dass man, gewünschtenfalls, die überzogenen Teilchen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

- 5 14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man zum Vermischen des pharmazeutischen Wirkstoffes mit dem in Magen- und Darmsaft unlöslichen Polymer den Wirkstoff mit einer wässrigen und/oder organischen Disper-
10 sion bzw. Lösung des Polymers befeuchtet und das Gemisch granuliert und trocknet.

15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Kompaktierung unter einem Pressdruck von mindestens 5 kN pro cm Presslänge erfolgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB 99/00180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/16 A61K9/50 A61K9/00 A61K9/20 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y Y A	WO 91 18590 A (KABI PHARMACIA AB) 12 December 1991 (1991-12-12) the whole document	1, 4-7, 10, 12 2, 3 11, 13, 14
Y	EP 0 220 143 A (HAESSLE AB) 29 April 1987 (1987-04-29) the whole document	1, 4-7, 10, 12
Y A	WO 98 20858 A (NYSTROEM CHRISTER ; PHARMACIA & UPJOHN AB (SE); GREN TORDEL (SE)) 22 May 1998 (1998-05-22) the whole document	2, 3 5, 7, 8, 10, 12
A	US 5 178 868 A (MALMQVIST-GRANLUND KARIN ET AL) 12 January 1993 (1993-01-12)	
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 1999

Date of mailing of the international search report

14/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 99/00180

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 25980 A (ADVANCED POLYMER SYSTEMS INC) 24 July 1997 (1997-07-24) ---	
A	WO 91 19483 A (ADVANCED POLYMER SYSTEMS INC) 26 December 1991 (1991-12-26) ---	
A	EP 0 365 947 A (PHARMACIA AB) 2 May 1990 (1990-05-02) ---	
A	US 5 607 695 A (EK BO R ET AL) 4 March 1997 (1997-03-04) -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 99/00180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9118590 A	12-12-1991	AT 136213 T	15-04-1996
		AU 644887 B	23-12-1993
		AU 7994091 A	31-12-1991
		CA 2084680 A	07-12-1991
		DE 69118533 D	09-05-1996
		DE 69118533 T	12-09-1996
		DK 532611 T	05-08-1996
		EP 0532611 A	24-03-1993
		ES 2086542 T	01-07-1996
		FI 925531 A	04-12-1992
		GR 3020047 T	31-08-1996
		NO 304726 B	08-02-1999
		US 5607695 A	04-03-1997
EP 0220143 A	29-04-1987	SE 455836 B	15-08-1988
		AT 65391 T	15-08-1991
		AU 588630 B	21-09-1989
		AU 6317186 A	16-04-1987
		CA 1293449 A	24-12-1991
		CN 1023293 B	29-12-1993
		CY 1616 A	10-07-1992
		DD 259789 A	07-09-1988
		DK 478186 A,B,	12-04-1987
		FI 864108 A,B,	12-04-1987
		GB 2181348 A,B	23-04-1987
		GR 89300059 T	22-06-1989
		GR 3002571 T	25-01-1993
		HK 101791 A	20-12-1991
		IE 59053 B	15-12-1993
		JP 2028067 C	19-03-1996
		JP 7059506 B	28-06-1995
		JP 62096420 A	02-05-1987
		KR 9400100 B	05-01-1994
		LT 1679 A,B	25-07-1995
		LT 1680 A	25-07-1995
		LV 10913 A	20-12-1995
		LV 10913 B	20-08-1996
		LV 10914 A	20-12-1995
		LV 5751 A	20-12-1996
		NZ 217696 A	29-05-1989
		PH 22277 A	14-07-1988
		PT 83509 A,B	01-11-1986
		SE 8504721 A	12-04-1987
		SG 95291 G	17-01-1992
		SU 1760969 A	07-09-1992
		RU 2072840 C	10-02-1997
		US 4957745 A	18-09-1990
WO 9820858 A	22-05-1998	AU 5075898 A	03-06-1998
		EP 0941069 A	15-09-1999
US 5178868 A	12-01-1993	SG 123894 G	17-03-1995
		AT 90556 T	15-07-1993
		AU 612525 B	11-07-1991
		AU 4365089 A	03-05-1990
		CA 2000932 A	26-04-1990
		CN 1042071 A,B	16-05-1990
		DE 68907177 T	13-01-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/IB 99/00180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5178868 A		DK 533989 A	27-04-1990
		EP 0365947 A	02-05-1990
		ES 2055775 T	01-09-1994
		FI 102455 B	15-12-1998
		HK 123394 A	18-11-1994
		IE 62640 B	22-02-1995
		JP 2095270 C	02-10-1996
		JP 2164821 A	25-06-1990
		JP 8002783 B	17-01-1996
		KR 120111 B	17-10-1997
		LV 10382 A,B	20-02-1995
		NO 179478 B	08-07-1996
		PH 26653 A	04-09-1992
		PT 92103 A,B	30-04-1990
		SE 8803822 A	26-10-1995
WO 9725980 A	24-07-1997	AU 4756496 A	11-08-1997
		EP 0876142 A	11-11-1998
WO 9119483 A	26-12-1991	AU 8050791 A	07-01-1992
		DE 69114006 D	23-11-1995
		DE 69114006 T	02-05-1996
		EP 0533799 A	31-03-1993
		HK 1007108 A	01-04-1999
		US 5316774 A	31-05-1994
EP 0365947 A	02-05-1990	SG 123894 G	17-03-1995
		AT 90556 T	15-07-1993
		AU 612525 B	11-07-1991
		AU 4365089 A	03-05-1990
		CA 2000932 A	26-04-1990
		CN 1042071 A,B	16-05-1990
		DE 68907177 T	13-01-1994
		DK 533989 A	27-04-1990
		ES 2055775 T	01-09-1994
		FI 102455 B	15-12-1998
		HK 123394 A	18-11-1994
		IE 62640 B	22-02-1995
		JP 2095270 C	02-10-1996
		JP 2164821 A	25-06-1990
		JP 8002783 B	17-01-1996
		KR 120111 B	17-10-1997
		LV 10382 A,B	20-02-1995
		NO 179478 B	08-07-1996
		PH 26653 A	04-09-1992
		PT 92103 A,B	30-04-1990
		SE 8803822 A	26-10-1995
		US 5178868 A	12-01-1993
US 5607695 A	04-03-1997	AT 136213 T	15-04-1996
		AU 644887 B	23-12-1993
		AU 7994091 A	31-12-1991
		CA 2084680 A	07-12-1991
		DE 69118533 D	09-05-1996
		DE 69118533 T	12-09-1996
		DK 532611 T	05-08-1996
		EP 0532611 A	24-03-1993
		ES 2086542 T	01-07-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/IB 99/00180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5607695 A		FI 925531 A	04-12-1992
		GR 3020047 T	31-08-1996
		NO 304726 B	08-02-1999
		WO 9118590 A	12-12-1991
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/IB 99/00180

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/16 A61K9/50 A61K9/00 A61K9/20 A61K9/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, Y Y A	WO 91 18590 A (KABI PHARMACIA AB) 12. Dezember 1991 (1991-12-12) das ganze Dokument	1, 4-7, 10, 12 2, 3 11, 13, 14
Y	EP 0 220 143 A (HAESSLE AB) 29. April 1987 (1987-04-29) das ganze Dokument	1, 4-7, 10, 12
Y	WO 98 20858 A (NYSTROEM CHRISTER ; PHARMACIA & UPJOHN AB (SE); GREN TORKEL (SE)) 22. Mai 1998 (1998-05-22) das ganze Dokument	2, 3
A	US 5 178 868 A (MALMQVIST-GRANLUND KARIN ET AL) 12. Januar 1993 (1993-01-12)	5, 7, 8, 10, 12
A	US 5 178 868 A (MALMQVIST-GRANLUND KARIN ET AL) 12. Januar 1993 (1993-01-12)	
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Oktober 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/10/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fischer, W

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 25980 A (ADVANCED POLYMER SYSTEMS INC) 24. Juli 1997 (1997-07-24) ----	
A	WO 91 19483 A (ADVANCED POLYMER SYSTEMS INC) 26. Dezember 1991 (1991-12-26) ----	
A	EP 0 365 947 A (PHARMACIA AB) 2. Mai 1990 (1990-05-02) ----	
A	US 5 607 695 A (E K B O R ET AL) 4. März 1997 (1997-03-04) -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/IB 99/00180

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9118590 A	12-12-1991	AT 136213 T	15-04-1996
		AU 644887 B	23-12-1993
		AU 7994091 A	31-12-1991
		CA 2084680 A	07-12-1991
		DE 69118533 D	09-05-1996
		DE 69118533 T	12-09-1996
		DK 532611 T	05-08-1996
		EP 0532611 A	24-03-1993
		ES 2086542 T	01-07-1996
		FI 925531 A	04-12-1992
		GR 3020047 T	31-08-1996
		NO 304726 B	08-02-1999
		US 5607695 A	04-03-1997
EP 0220143 A	29-04-1987	SE 455836 B	15-08-1988
		AT 65391 T	15-08-1991
		AU 588630 B	21-09-1989
		AU 6317186 A	16-04-1987
		CA 1293449 A	24-12-1991
		CN 1023293 B	29-12-1993
		CY 1616 A	10-07-1992
		DD 259789 A	07-09-1988
		DK 478186 A,B,	12-04-1987
		FI 864108 A,B,	12-04-1987
		GB 2181348 A,B	23-04-1987
		GR 89300059 T	22-06-1989
		GR 3002571 T	25-01-1993
		HK 101791 A	20-12-1991
		IE 59053 B	15-12-1993
		JP 2028067 C	19-03-1996
		JP 7059506 B	28-06-1995
		JP 62096420 A	02-05-1987
		KR 9400100 B	05-01-1994
		LT 1679 A,B	25-07-1995
		LT 1680 A	25-07-1995
		LV 10913 A	20-12-1995
		LV 10913 B	20-08-1996
		LV 10914 A	20-12-1995
		LV 5751 A	20-12-1996
		NZ 217696 A	29-05-1989
		PH 22277 A	14-07-1988
		PT 83509 A,B	01-11-1986
		SE 8504721 A	12-04-1987
		SG 95291 G	17-01-1992
		SU 1760969 A	07-09-1992
		RU 2072840 C	10-02-1997
		US 4957745 A	18-09-1990
WO 9820858 A	22-05-1998	AU 5075898 A	03-06-1998
		EP 0941069 A	15-09-1999
US 5178868 A	12-01-1993	SG 123894 G	17-03-1995
		AT 90556 T	15-07-1993
		AU 612525 B	11-07-1991
		AU 4365089 A	03-05-1990
		CA 2000932 A	26-04-1990
		CN 1042071 A,B	16-05-1990
		DE 68907177 T	13-01-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/IB 99/00180

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5178868 A		DK 533989 A	27-04-1990
		EP 0365947 A	02-05-1990
		ES 2055775 T	01-09-1994
		FI 102455 B	15-12-1998
		HK 123394 A	18-11-1994
		IE 62640 B	22-02-1995
		JP 2095270 C	02-10-1996
		JP 2164821 A	25-06-1990
		JP 8002783 B	17-01-1996
		KR 120111 B	17-10-1997
		LV 10382 A,B	20-02-1995
		NO 179478 B	08-07-1996
		PH 26653 A	04-09-1992
		PT 92103 A,B	30-04-1990
		SE 8803822 A	26-10-1995
WO 9725980 A	24-07-1997	AU 4756496 A	11-08-1997
		EP 0876142 A	11-11-1998
WO 9119483 A	26-12-1991	AU 8050791 A	07-01-1992
		DE 69114006 D	23-11-1995
		DE 69114006 T	02-05-1996
		EP 0533799 A	31-03-1993
		HK 1007108 A	01-04-1999
		US 5316774 A	31-05-1994
EP 0365947 A	02-05-1990	SG 123894 G	17-03-1995
		AT 90556 T	15-07-1993
		AU 612525 B	11-07-1991
		AU 4365089 A	03-05-1990
		CA 2000932 A	26-04-1990
		CN 1042071 A,B	16-05-1990
		DE 68907177 T	13-01-1994
		DK 533989 A	27-04-1990
		ES 2055775 T	01-09-1994
		FI 102455 B	15-12-1998
		HK 123394 A	18-11-1994
		IE 62640 B	22-02-1995
		JP 2095270 C	02-10-1996
		JP 2164821 A	25-06-1990
		JP 8002783 B	17-01-1996
		KR 120111 B	17-10-1997
		LV 10382 A,B	20-02-1995
		NO 179478 B	08-07-1996
		PH 26653 A	04-09-1992
		PT 92103 A,B	30-04-1990
		SE 8803822 A	26-10-1995
		US 5178868 A	12-01-1993
US 5607695 A	04-03-1997	AT 136213 T	15-04-1996
		AU 644887 B	23-12-1993
		AU 7994091 A	31-12-1991
		CA 2084680 A	07-12-1991
		DE 69118533 D	09-05-1996
		DE 69118533 T	12-09-1996
		DK 532611 T	05-08-1996
		EP 0532611 A	24-03-1993
		ES 2086542 T	01-07-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/IB 99/00180

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5607695 A		FI 925531 A	04-12-1992
		GR 3020047 T	31-08-1996
		NO 304726 B	08-02-1999
		WO 9118590 A	12-12-1991
<hr/>			